

眼科領域における Cefadroxil の基礎的、臨床的検討

大石正夫・西塚憲次・本山まり子・小川 武・永井重夫
新潟大学眼科教室

Cefadroxil の抗菌作用は CEX のそれに類似していた。臨床分離の *Staph. aureus* 15株の感受性は 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布の山があって8株、53.3% が占めていた。健康成人3名に本剤 500 mg を早朝空腹時に内服せしめた際の血中濃度は、2時間後に平均 12.93 $\mu\text{g/ml}$ の peak 値がえられ、以後漸減して6時間後に 2.16 $\mu\text{g/ml}$ の平均濃度を示した。白色成熟家兎眼における眼内移行の動態は、50 mg/kg 経口投与で前房水内に2時間後 1.73 $\mu\text{g/ml}$ の peak 値がえられた。この房水比は 20.11% であった。2時間における外眼部、眼球内部組織内には良好な移行濃度をみとめた。各種細菌性眼感染症20例に本剤を1回 250 mg、または 500 mg を1日3回内服せしめて、著効3、有効11、やや有効4、無効1、不明1の結果がえられた。副作用として1例に下痢症状を来して内服中止した。その他、アレルギー反応等はみられなかった。

はじめに

Cefadroxil は広域性抗菌スペクトルを有する新しい半合成 Cephalosporin の経口剤である。抗菌力は Cephalexin (CEX), Cefradine (CED) に類似しており、動物感染治療実験では CEX と同等かまたはよりすぐれた効果がみとめられている¹⁾。経口投与による血中濃度は CEX と同様で、内服によりすぐれた臨床効果が期待される。

私共は眼感染症に対する本剤の臨床応用のための、基礎的ならびに臨床的検討を行ったので、以下にそれらの成績を報告する。

実験方法

1. 抗菌スペクトル：教室保存菌株について、本剤の抗菌力 (MIC) を日本化学療法学会標準法により検討した。接種菌量は Tryptosoy broth に18~24時間培養の

菌原液を用いた。

2. 臨床分離菌に対する感受性：眼感染症患者より分離した教室保存の *Staph. aureus* 15株について、上記と同様方法により MIC を測定した。同時に CEX, CER についても検査した。

3. 血中濃度：健康成人3名に早朝空腹時に本剤 500 mg を1回内服せしめて、経時的に採血して血中濃度を測定した。

濃度測定には、*M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とする薄層カップ法によった。尚、培地は合成培地 (pH 6.6) を用い、検体の希釈および標準曲線の作成は、1/15 M phosphate buffer (pH 6.6) を用いた。

4. 眼内移行：白色成熟家兎 (体重 2.5~3.0 kg) を用いて、本剤の眼内移行の動態につき検討した。

本剤の 50 mg/kg をネラトンカテーテルを用いて直

Table 1 Anitimicrobial spectrum

Organism		($\mu\text{g/ml}$)		
		Cefadroxil	CEX	CER
<i>Koch-Weeks bacillus</i>	4	1.56	50	25
<i>Morax-Axenfeld diplobacillus</i>	7	0.2	0.2	0.05~0.1
<i>Strept. pneumoniae</i>	8	1.56~3.13	1.56~6.25	0.025~0.5
<i>C. diphtheriae</i>	4	0.2	0.39~1.56	0.25
<i>N. gonorrhoeae</i>	1	0.2	0.2	0.25
<i>Strept. hemolyticus</i>	2	0.2	0.39~1.56	0.25
<i>Strept. viridans</i>	2	50	50	0.1~10
<i>Staph. aureus</i>	4	0.78~1.56	0.78~1.56	0.05~1
<i>Ps. aeruginosa</i>	2	>100	>100	>100
<i>Staph. aureus</i> 209-P	1	0.78	1.56	0.1

接家兎腹腔内に投与し、前房水および血中濃度の時間的推移を調べた。さらに前房水の peak 時間に眼球を摘出して眼組織内濃度を測定した。

濃度測定は前記と同方法によった。

5. 臨床治験：症例は、潰瘍性眼瞼縁炎 3 例、外麦粒腫 3 例、内麦粒腫 2 例、急性結膜炎 3 例、慢性涙囊炎 2 例、角膜浸潤 2 例および角膜潰瘍 5 例の計 20 例である。これらに対して、本剤を 1 回 250 mg または 500 mg を 1 日 3 回投与して経過を観察した。

また、臨床効果の判定については、病型部位、病型および起炎菌などの factor で多少とも相異なるが、だいたい下記の基準によった。

著効(++)：治療開始 3 日以内に症状に著しい改善がみられて、ほぼ 1 週以内に治癒状態となったもの

有効(+)：3 日以内に症状の軽減がみられ、2 週以内に治癒したもの

やや有効(±)：症状の改善に化学療法以外の効果が加わったと考えられたもの

無効(-)：症状の軽減がみられず、または症状の悪化したもの

実験成績

1. 抗菌スペクトル

Table 1 に示すごとくである。

Koch-Weeks 菌 1.56 μg/ml, Morax-Axenfeld 菌 0.2 μg/ml, *Strept. pneumoniae* 1.56~3.13 μg/ml, *C. diphtheriae* 0.2 μg/ml, *N. gonorrhoeae* 0.2 μg/ml, *Strept. hemolyticus* 0.2 μg/ml, *Strept. viridans* 50 μg/ml, *Staph. aureus* 0.78~1.56 μg/ml, *Ps. aeruginosa* >100 μg/ml および *Staph. aureus* 209-P 0.78 μg/ml であった。

これを私共がすでに報告した CEX²⁾, Cephaloridine (CER)³⁾ の成績と比べると、抗菌スペクトルは両剤に類似しており、抗菌力は CEX と同等のことが知られた。

2. 臨床分離 *Staph. aureus* 感受性

Fig. 1 に示すようである。

本剤の 1.56~6.25 μg/ml に比較的せまい範囲に分布しており、分布の山は 3.13 μg/ml にあって 8 株、53.3% がこれを占めた。

同時に測定した CEX, CER のそれと比べると、CEX とはほぼ似た分布を示しており、CER よりは低感受性であった。

3. 血中濃度

本剤内服後、1/2 時間で 0.16~0.62 μg/ml, 平均 0.31 μg/ml の血中濃度を示し、1 時間では 0.44~9.3 μg/ml, 平均 5.31 μg/ml, 2 時間後に全例とも peak 値に達して 8.6~18.4 μg/ml, 平均 12.93 μg/ml の濃度がえられた。以後は漸減して 4 時間後には 4.3~11.0 μg/ml,

Fig. 1 Sensitivity distribution of *Staph. aureus* (15 strains)

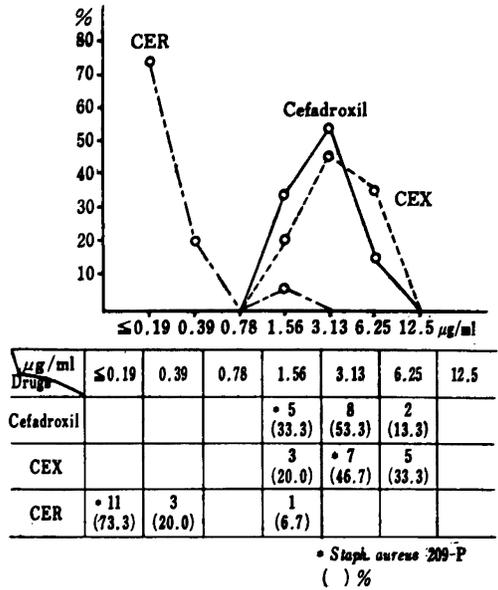
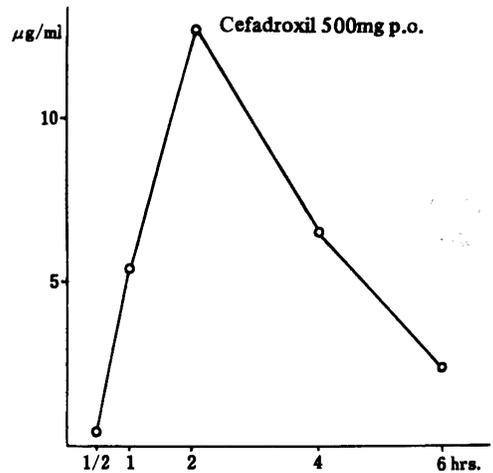


Fig. 2 Blood level



Hour	1/2	1	2	4	6
1. 20y. ♀	0.24	0.44	18.4	11.0	1.36
2. 20y. ♀	0.62	9.3	11.8	4.3	0.92
3. 20y. ♀	0.16	6.2	8.6	5.6	4.2
Average	0.31	5.31	12.93	6.97	2.16

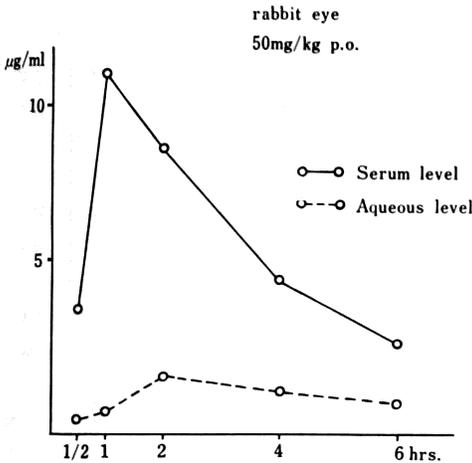
平均 6.97 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間後も 0.92~4.2 $\mu\text{g/ml}$, 平均 2.16 $\mu\text{g/ml}$ を示していた (Fig. 2)。

4. 眼内移行

成績は 2 眼の平均値であらわした。

1) 前房内移行 (Fig. 3)

Fig. 3 Aqueous humor and serum level of cefadroxil



Tissue \ Hour	1/2	1	2	4	6
Aqueous humor	0.28	0.55	1.73	1.06	0.84
Serum	3.6	11.0	8.6	4.47	2.6
Aqueous/Serum ratio (%)	7.78	5.0	20.11	23.71	32.31

前房内へは 1/2 時間後 0.28 $\mu\text{g/ml}$ の移行濃度がみとめられ, 1 時間で 0.55 $\mu\text{g/ml}$ に達し, peak は 2 時間にあつて 1.73 $\mu\text{g/ml}$ を示した。以後は漸減して 4 時間 1.06 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間後も尚 0.84 $\mu\text{g/ml}$ が証明された。

血中濃度は 1 時間に 11.0 $\mu\text{g/ml}$ の peak 値に達して以後は漸減し, 6 時間後は 2.6 $\mu\text{g/ml}$ の濃度であつた。

房水血清比は, 房水内濃度の peak 時, 2 時間で 20.11 % である。

2) 眼組織内濃度

成績を Fig. 4 にて示した。

経口投与 2 時間で, 眼瞼にもっとも高濃度 24.72 $\mu\text{g/g}$ が移行してみられ, 次いで球結膜 16.04 $\mu\text{g/g}$, 強膜 15.55 $\mu\text{g/g}$, 外眼筋 10.57 $\mu\text{g/g}$, 角膜 4.99 $\mu\text{g/g}$ の順で, 外眼組織に高い移行濃度がみとめられた。眼球内部では, 虹彩毛様体に 8.50 $\mu\text{g/g}$ と比較的高濃度の移行を示し, 以下網脈絡膜 3.13 $\mu\text{g/g}$, 前房水 2.38 $\mu\text{g/ml}$, 硝子体 0.31 $\mu\text{g/ml}$ で, 外眼部に比して低濃度であつた。水晶体への移行はみとめられない。

血清中へは 14.0 $\mu\text{g/ml}$ の移行濃度を示した。

5. 臨床成績

臨床検討成績を Table 2 にて示した。以下疾患別に述べる。

潰瘍性眼瞼縁炎の症例は, 睫毛根の培養で *Staph. aureus*, *Staph. epidermidis* が検出された。眼瞼縁の発赤と, 一部痂皮形成を伴つて小潰瘍がみとめられる。本剤を 250 mg \times 3, 1 日 750 mg 内服せしめて, 2 例は 4~6 日間に 3.0~4.5 g を投与して症状の消失がみられた。1 例は 1 日間 750 mg 内服して下痢症状を訴えた

Fig. 4 Ocular tissue concentration of cefadroxil

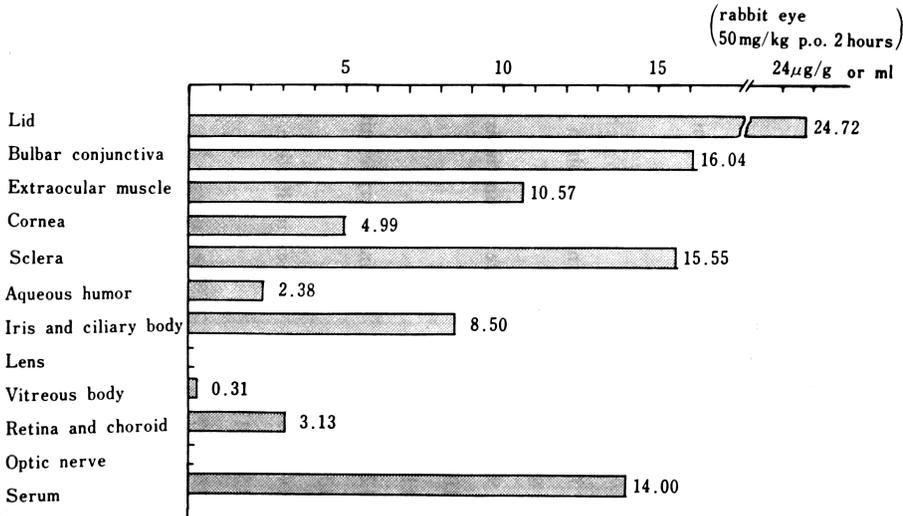


Table 2 Clinical results of cefadroxil

No.	Age	Sex	Diagnosis	Eye	Organisms	Daily dosage (mg)	Days of administration	Total dose (g)	Effect	Side effect
1	12	♂	Ulcerative blepharitis	OD	<i>Staph. epidermidis</i>	250 x 3	6	4.5	+	-
2	43	♀	"	Both	<i>Staph. aureus</i>	250 x 3	4	3.0	+	-
3	45	♂	"	OD	"	250 x 3	1	0.75	Undetermined	Diarrhea
4	20	♀	External hordeolum	OD	"	250 x 3	5	3.75	#	-
5	19	♂	"	OD	"	250 x 3	6	4.5	#	-
6	12	♀	"	OS	"	250 x 3	5	3.75	+	-
7	30	♀	Internal hordeolum	OD	<i>Staph. epidermidis</i>	250 x 3	4	3.0	#	-
8	14	♂	"	OS	GPR	250 x 3	5	3.75	±	-
9	27	♂	Acute conjunctivitis	OS	<i>Staph. epidermidis</i>	250 x 3	5	3.75	+	-
10	30	♀	"	OS	"	250 x 3	5	3.75	+	-
11	23	♀	"	Both	GPR	250 x 3	5	3.75	+	-
12	57	♀	Chronic dacryocystitis	OD	<i>Staph. aureus</i> Anaerobic GPR	250 x 3	7	5.25	±	-
13	65	♂	"	OD	<i>Staph. epidermidis</i>	250 x 3	7	5.25	+	-
14	58	♀	Corneal infiltration	OS	"	250 x 3	7	5.25	+	-
15	19	♀	"	OD	GNR	250 x 3	7	5.25	-	-
16	73	♂	Corneal ulcer	OD	<i>Strept. pneumoniae</i> <i>Staph. aureus</i>	500 x 3	7	10.5	+	-
17	48	♂	"	OS	GPR	500 x 3	7	10.5	±	-
18	19	♀	"	OD	<i>Staph. epidermidis</i> Anaerobic GPR	500 x 3	6	9.0	+	-
19	70	♂	"	OD	<i>Staph. epidermidis</i>	500 x 3	7	10.5	+	-
20	32	♀	"	OS	GPR	500 x 3	6	9.0	±	-

め、投薬を中止した。中止後下痢症状は恢復した。

外麦粒腫はすべて *Staph. aureus* 性のものである。眼瞼の発赤、腫脹と自発痛を訴えた。本剤 250 mg×3, 1日 750 mg 投与により症状はすみやかに軽減、消失して治癒している。投与総量は 5～6 日間に 3.75～4.5 g である。

内麦粒腫は *Staph. epidermidis*, GPR が検出された。1日 750 mg 内服で 1 例に著効, 他の 1 例はやや有効の結果であった。

急性結膜炎の症例はいずれもウイルス性結膜炎で, 細菌混合感染例である。結膜囊内から *Staph. epidermidis*, GPR が検出されている。眼脂分泌が多量で, 結膜充血, 眼瞼の発赤腫脹を伴っていた。本剤 1日 750 mg 内服に, 眼局所にはハイドロコチゾン点眼を併用して, 3 例とも 5 日間に 3.75 g を投与, 自覚症状の軽減がみられている。

慢性涙囊炎の症例は *Staph. aureus* および *Staph. epidermidis*, Anaerobic GPR の混合感染症例である。涙涙と涙囊部圧迫により膿性分泌物の逆流をみる。生食水により涙囊洗滌を行い, 本剤を 1日 750 mg 内服せしめて, 1 例は涙囊からの逆流液は水様透明となり有効であった。他の 1 例には, 分泌物量の減少がみとめられた。

角膜浸潤は, *Staph. epidermidis*, および GNR 感染の各 1 症例である。眼局所には 0.5% 本剤水溶液を調製して点眼し, 1日 750 mg, 7 日間に 5.25 g を内服せしめて, 1 例に有効であったが, 他の 1 例には臨床所見の改善がみられなかった。

角膜潰瘍は, 潰瘍部からの細菌培養で *Strept. pneumoniae*, *Staph. aureus*, *Staph. epidermidis*, GPC, GPR および Anaerobic GPR などの単独または混合感染が証明された。うち 1 例は角膜ヘルペスの細菌混合感染で, IDU 点眼に本剤を 1 回 500 mg, 1日 3 回, 計 1.5 g

を投与して有効に作用した。他の症例には眼局所に本剤の 0.5% 水溶液を点眼し, 1日 1.5 g を内服せしめて 2 例に潰瘍の縮小と自覚症状の改善がみられて有効, 2 例にはやや有効の結果がえられた。

以上の成績を一括表示するに, Table 3 のようになる。

全 20 症例中, 著効 3 例, 有効 11 例, やや有効 4 例, 無効 1 例, 不明 1 例の成績であった。

副作用として, 1 例に内服 1 日で下痢症状を来たして投薬を中止したものがある。副作用は投与中止後すみやかに改善されている。その他に, アレルギー反応等の副作用は 1 例にもみとめられなかった。

尚, 今回は肝, 腎機能, 血液検査等, 臨床検査は施行していない。

考 察

広域性抗菌剤, Cefadroxil の眼科的応用のために基礎的, 臨床的検討を行ってえられた成績を, 先に私共が報告した Cephalosporin 剤の成績と比較検討してみたい。

まず, 抗菌スペクトルをみるに, 本剤のそれは CEX²⁾, CER²⁾ に類似しており, 抗菌力は CEX と同等の傾向であった。

臨床分離の *Staph. aureus* の感受性分布は CEX の分布とはほぼ同様であり, CER よりは高濃度側にあつて, CER>Cefadroxil=CX の感受性を示した。

本剤の抗菌作用については, R. E. Buck¹⁾ らの報告がある。それによれば, 本剤は CEX と同等の抗菌スペクトルと抗菌力を示し, とくに *Strept. pyogenes* にすぐれた抗菌力をあらわすことが知られている。

私共の成績もこれと同様の傾向がみとめられたものであった。

血中濃度については, 健康成人に早朝空腹時に 500 mg 内服せしめて, 2 時間後に peak 値平均 12.93 μg/ml がえられて, 6 時間後も平均 2.16 μg/ml の濃度がみと

Table 3 Clinical effects of cefadroxil

Diagnosis	Case No.	Effect				
		++	+	±	-	Undetermined
Ulcerative blepharitis	3		2			1
External hordeolum	3	2	1			
Internal hordeolum	2	1		1		
Acute conjunctivitis	3		3			
Chronic dacryocystitis	2		1	1		
Corneal infiltration	2		1		1	
Corneal ulcer	5		3	2		
Total	20	3	11	4	1	1

められている。先に私共が CEX 500 mg 内服後の血中濃度を検討した成績²⁾では、peak は1時間において平均 18.7 $\mu\text{g/ml}$ を示し、6時間後は 0.8 $\mu\text{g/ml}$ に減少してみられている。すなわち、Cefadroxil は CEX に比べて peak がややおくれて且つ多少とも低濃度であるが、6時間値では Cefadroxil が高濃度を示していることから、CEX より血中持続が長いことが分かる。

M. PFEFFER ら⁴⁾の Cefadroxil 500 mg 経口投与による成績では、1.5時間に 15.0 \pm 1.1 $\mu\text{g/ml}$ の最高値に達して、以後漸減して6時間後 1.84 \pm 0.14 $\mu\text{g/ml}$ で12時間後も 0.11 \pm 0.03 $\mu\text{g/ml}$ がみとめられている。そして cross-over で測定した CEX の peak 時(1時間)よりおそく peak に達し、CEX の peak 値 17.9 \pm 1.3 $\mu\text{g/ml}$ より多少低濃度であるが、CEX では6時間後すでに 0.10 \pm 0.04 $\mu\text{g/ml}$ に減少、8時間後は <0.04 $\mu\text{g/ml}$ であるから、Cefadroxil では持続がより長いことを報告している。

これは私共の成績にきわめて類似するものであった。

本剤の眼内移行について検討したところによれば、家兎に 50 mg/kg 経口投与して前房内に2時間後 peak 値 1.73 $\mu\text{g/ml}$ がみとめられ、6時間後も移行濃度が証明された。このときの房水血清比は、2時間値で 20.11% であった。

これは私共が CED³⁾について検討した眼内移行の成績で、同様家兎に 50 mg/kg 経口投与した際の前房水濃度の peak が2時間において 1.6 $\mu\text{g/ml}$ を示し、房水比が 26.02% であったものと類似するものであった。

眼組織内濃度は2時間値で外眼組織に高濃度に移行してみられ、眼球内部にはこれよりやや低濃度ではあるが、かなりの高い移行濃度がみとめられたものであった。これらの成績は、CEX²⁾、CED³⁾と同様の傾向を示すものであった。

本剤の眼内移行の成績はまだないようである。

私共の検討で、本剤の眼内移行の態度は、おおよそ CEX、CED のそれと同等であると考えられた。

以上の基礎的実験結果から、Cefadroxil は経口用 Cephalosporin 剤として眼感染症に臨床応用して、従来の CEX、CED に相当する臨床効果を期待できることが予想されることである。実際臨床応用にあたっては、本剤の血中濃度の持続時間が長いこと、half life のながいことから、1日3回の投与回数で十分の効果がえられるという。

私共は各種眼感染症に対して、通常1回 250 mg を1日3回、計 750 mg 投与、角膜潰瘍には1回 500 mg に増量して1日3回、計 1.5 g を投与して、臨床効果を検討したものである。

その結果、眼瞼縁炎、麦粒腫、急性結膜炎、涙囊炎、角膜浸潤および角膜潰瘍の各症例、全20例で著効3例、有効11例、やや有効4例の成績がえられたものであった。細菌学的効果では、*Staphylococcus*、*Strept. pneumoniae* などグラム陽性菌をはじめ、GNR、嫌気性菌にも広く有効に作用することが知られたものである。

副作用として、20症例中1例に下痢様症状をみとめたが、内服中止により回復している。そのほかには、アレルギー反応等その他の副作用は1例にもみられていない。

本剤の副作用については、米国プリストル社の報告では、600症例中27例、4.50%の発現率であり、嘔気、腹部痛、下痢が大部分を占めて、その他発疹などが少数例にみられている。

以上、Cefadroxil の基礎的、臨床的検討から、本剤は従来の経口 Cephalosporin 剤と同様、眼感染症の化学療法に有用な抗生剤であり、且つ1日3回の投与回数で十分の臨床効果が期待できる薬剤であると考えられたものである。

供試剤の提供をうけた日本プリストル・ラボラトリーズ K. K. にお礼申し上げます。

文 献

- 1) BUCK, R. E. & K. E. PRICE: Cefadroxil, a new broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11: 324~330, 1977
- 2) 三国政吉, 大石正夫, 周田茂雄, 今井正雄, 高橋 薫子: Cephalexin の眼科的応用. *Chemotherapy* 18: 985~990, 1970
- 3) 三国政吉, 大石正夫, 林日出人, 周田茂雄, 今井正雄: 合成 Cephalosporin C について, 眼科領域における応用. *J. Antibiotics, Ser. B* 18: 298~301, 1965
- 4) PFEFFER, M.; A. JACKSON, J. XIMENES & J. P. DE MENEZES: Comparative human oral clinical pharmacology of cefadroxil, cephalexin and cephradine. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11: 331~338, 1977
- 5) 大石正夫, 西塚憲次, 本山まり子, 小川 武: Cephradine の眼科的応用のための基礎的ならびに臨床的検討. *Chemotherapy* 23: 480~487, 1975

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF CEFADROXIL IN OPHTHALMOLOGIC FIELD

MASAO OISHI, KENJI NISHIZUKA, MARIKO MOTOYAMA,
TAKESHI OGAWA and SHIGEO NAGAI

Department of Ophthalmology, Niigata University School of Medicine

Cefadroxil, a new cephalosporin antibiotic, has an antibacterial activity similar to that of cephalixin (CEX).

Sensitivity of 15 strains of *Staph. aureus* isolated clinically was distributed between 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$, and the peak of 3.13 $\mu\text{g/ml}$ was noticed in 8 strains (53.3%).

Three healthy volunteers were administered orally 500 mg of the agent at fasting early in the morning, and the average peak value of 12.93 $\mu\text{g/ml}$ was obtained after 2 hours, then decreasing gradually, the average level was 2.16 $\mu\text{g/ml}$ after 6 hours.

Intraocular penetration was determined in white mature rabbit. A dose of 50 mg/kg was administered orally, and the peak value in aqueous humor was 1.73 $\mu\text{g/ml}$ after 2 hours, aqueous humor/serum ratio being 20.11 %. The ocular tissue levels were transferred well too in outer and inner parts of the eyes after 2 hours.

A dose of 250 mg or 500 mg of the agent was administered clinically per os 3 times per day in 20 cases of various bacterial infections of eye, and the result obtained was excellent in 3 cases, good in 11 cases, fair in 4 cases, poor in 1 case, and unknown in 1 case.

As to the side effect of the agent, 1 case complained of diarrhetic symptoms, and the administration was interrupted. No other effects as allergic reaction were observed.